

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Aneta Perglerová

Úloha C-reaktivního proteinu v ischemické toleranci srdce

The role of C-reactive protein in cardiac ischemic tolerance

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Jan Neckář Ph.D.

Praha, 2019

Poděkování:

Ráda bych poděkovala RNDr. Janu Neckářovi Ph.D. za jeho cenné rady, trpělivost, ochotu a morální podporu, kterou mi v průběhu psaní bakalářské práce věnoval. Taktéž bych chtěla poděkovat mé rodině a příteli za jejich podporu během celé doby mého studia.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci sepsala samostatně a uvedla všechny použité zdroje a literaturu. Tato práce nebyla využita na získání podobného či jiného akademického titulu.

V Praze, 9.8.2019

Podpis:

Abstrakt

Za ischemickou chorobu srdeční (ICHS) je označován soubor patofyziologických stavů, poruchy prokrvování a zásobování myokardu kyslíkem v důsledku zužování cév či jejich ucpaní trombem. Významnou úlohu v ICHS hraje zánět. Se zánětlivou odpovědí organismu je spojená syntéza proteinů akutní fáze v játrech, jakým je například C-reaktivní protein (CRP). CRP má významnou roli u akutních forem ICHS jako je infarkt myokardu (IM). Vznik a rozvoj ICHS může být podpořen výskytem některým z rizikových faktorů (např. ateroskleróza, hypertenze, plazmatická hladina CRP). Zvýšená hladina CRP může podporovat iniciaci vzniku aterosklerotického plátu, stejně tak v případě hypertenze je přítomností CRP riziko rozvoje ICHS zvýšeno. Akutní IM je v procesu hojení provázen fází zánětu, zde se přirozeně vyskytuje CRP a jeho přítomnost je důležitá k akceleraci zánětu. Může nastat situace, kdy zánět přejde do chronické fáze, jelikož není včas ukončen, s tím je spojena neustálá syntéza CRP. Vysoké hladiny CRP mohou prognózu vývoje po IM snižovat. Přítomný zvýšený plazmatický CRP negativně působí v expanzi infarktu a s ním spojené dilataci komor, která může vyústit až v protržení srdeční stěny. Kompenzačním mechanismem infarktem nepostiženého myokardu je hypertrofie. Takto remodelované srdce ztrácí svoji funkčnost a může dojít k rozvoji srdečního selhávání, u kterého byl v dlouhodobém přežívání pacientů pozorován negativní vliv CRP, právě kvůli zhoršené toleranci srdce k ischemii.

Cílem bakalářské práce je shrnout poznatky o úloze CRP resp. zánětu v ICHS.

Klíčová slova: Srdce, Zánět, C-reaktivní protein, Infarkt myokardu

Abstract

Ischemic heart disease (CHD) is a set of pathophysiological states, disorders of blood flow and oxygen supply of the myocardium due to vascular constriction or thrombus blockage. Inflammation plays an important role in CHD. The inflammatory response is associated with the synthesis of acute phase proteins in the liver such as C-reactive protein (CRP). CRP plays an important role in acute forms of CHD such as myocardial infarction (MI). The development of CHD may be supported by the occurrence of some of the risk factors (eg. atherosclerosis, hypertension, plasma CRP). Increased CRP levels may support the initiation of atherosclerotic plaque formation as well as in the case of hypertension the presence of CRP increases the risk of developing CHD. The healing process after acute MI is accompanied by an inflammatory phase where CRP occurs naturally and CRP is important to accelerate inflammation. There may be a situation which inflammation goes into a chronic phase because it is not terminated in time, with constant CRP synthesis. High levels of CRP may decrease the prognosis after MI. The elevated plasma CRP has a negative effect on the expansion of MI and the associated ventricular dilatation, which may result in a rupture of the cardiac wall. Hypertrophy is the compensatory mechanism of the non-affected myocardium after MI. A remodeled heart loses its functionality and may lead to heart failure, which has been shown to have a negative effect of CRP in the long-term survival of the patients due to impaired cardiac tolerance to ischemia. The project aims to outline current knowledge about the role of CRP and inflammation in CHD.

Key words: Heart, Inflammation, C-reactive protein, Myocardial infarction

Obsah

1.	Úvod	8
1.1.	Markery zánětu	8
2.	C-reaktivní protein	10
2.1.	C-reaktivní protein obecně	10
2.2.	Struktura CRP	10
2.3.	Konformace CRP	12
2.4.	Syntéza CRP	13
2.4.1.	Regulace syntézy	13
2.5.	Podíl CRP na vzniku civilizačních onemocnění	13
3.	Srdce	14
3.1.	Anatomie a morfologie srdce	14
3.2.	Funkce srdce	14
4.	Ischemická choroba srdeční	16
4.1.	Infarkt myokardu	16
4.2.	Ischemie myokardu	16
4.2.1.	Příčina vzniku	17
4.2.2.	Buněčné změny v ischemii myokardu	17
4.2.2.1.	Změny metabolismu	17
4.2.2.2.	Iontové změny	18
4.2.2.3.	Poškození a smrt kardiomyocytů	18
4.3.	Rizikové faktory vzniku ICHS	19
4.3.1.	Ateroskleróza	19
4.3.1.1.	Dysfunkce endotelu a iniciace aterosklerózy	20
4.3.1.2.	Ruptura plaku a vznik trombu	21
4.3.2.	Hypertenze	21
4.3.2.1.	Pokusy s hypertenzními modely	21
4.4.	Hojení myokardu po AIM	22
4.4.1.	Fáze zánětu a CRP	22
4.4.2.	Fáze proliferace	24
4.4.3.	Fáze maturace	24
5.	Komplikace infarktu myokardu	25
5.1.	Remodelace levé srdeční komory	25
5.1.1.	Expanze infarktu	25
5.1.2.	Hypertrofie	26
5.2.	Ruptura srdeční stěny	26
5.3.	CRP a remodelace LV	27
5.4.	Srdeční selhání	28
6.	Závěr	30
7.	Seznam literatury	31

Seznam použitých zkratk

ACE	Angiotenzin konvertující enzym
ADP	Adenosindifosfát
AIM	Akutní infarkt myokardu
Ang II	Angiotensin II
AP	Akční potenciál
APP	z angl. Acute Phase Proteins - Proteiny akutní fáze
ATP	Adenosintrifosfát
AT ₁ R	Receptor typu 1 pro Angiotensin II
cGMP	Cyklický guanosinmonofosfát
CRP	C-reaktivní protein
CRPtg	Transgenní úprava k expresi lidského CRP
mCRP	Monomerická forma CRP
pCRP	Pentamerická forma CRP
DAMPs	z angl. Damage associated molecular patterns
EC	z angl. Endothelial cell - Endoteliální buňka
ECM	Extracelulární matrix
eNOS	Endoteliální syntáza oxidu dusného
HDL	z angl. high density lipoprotein – vysokodenzitní lipoproteiny
HF	z angl. Heart failure - srdeční selhání
HMG-CoA	Hydroxymethyl-glutaryl koenzym A
ICAM	Z angl. Intercellular Adhesion Molecule - Mezibuněčné adhezivní molekuly
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IL	Interleukin
IM	Infarkt myokardu
INF- γ	Interferon- γ
KMP	Klidový membránový potenciál
LV	z angl. Left Ventricle - Levá srdeční komora
LDL	z angl. Low Density Lipoprotein – nízkodenzitní lipoproteiny
mPTP	Mitochondriální pór přechodné propustnosti
mAC	Mitochondriální apoptózou indukovaný pór
M1, M2	Populace makrofágů
MAPK	Mitogenem aktivované protein kinázy
MMP	Matrix metaloproteináza
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidfosfát

NF- κ B	Nukleární faktor- κ B
NO	Oxid dusný
OxLDL	Oxidované LDL částice
PC	Fosfatidylcholin
PCD	z angl. Programmed Cell Death - Programovaná buněčná smrt
RAAS	Renin-angiotensin-aldosteronový systém
ROS	z ang. Reactive Oxygen Species - Reaktivní formy kyslíku
SHR	z ang. Spontaneously Hypertensive Rat – Spontáně hypertenzní potkan
SMC	z angl. Smooth Muscle Cells - Buňky hladké svaloviny
TF	Tkáňový faktor
TLR	Toll-like receptory
TNF- α	Tumor nekrotizující faktor- α
TGF- β	z angl. Transforming Growth Factor - Transformující růstový faktor
VCAM	z angl. Vascular Cell Adhesion Molecule - Adhezní molekula vaskulárních buněk
Wt	z angl. Wild type - kontrola

1. Úvod

Jednou z obranných fyziologických odpovědí organismu při poruše jeho homeostázy je aktivace zánětlivé odpovědi (Gruys et al., 2005). Zánět je možné klasifikovat jako akutní nebo chronický (Medzhitov, 2008). Lokálně se zánět projevuje otokem, bolestí, zarudnutím a ztepláním (Nathan, 2002). Zánět se neprojevuje pouze lokálně, ale je možné pozorovat i systémové změny jako jsou zvýšený počet leukocytů a zvýšená přítomnost proteinů akutního fáze (APP) v krvi, horečka, změny v metabolismu a chování (Gabay and Kushner, 1999).

Akutní zánětlivá odpověď se rozvíjí díky stimulaci receptorů vrozené imunity (např. Toll-like receptorů (TLR)), mikrobiální infekcí nebo poškozením tkáně, což vede ke spuštění se činností tkáňově přítomných makrofágů a žírných buněk. Aktivované makrofágy a žírné buňky produkují prozánětlivé cytokiny, chemokiny, eikosanoidy a oxid dusný (NO). Uvolněné mediátory zánětu umožňují plazmatickým proteinům a neutofilům přestoupit z krevního řečiště přímo do místa zánětu, kde eliminují patogeny pomocí reaktivních forem kyslíku (ROS), NO nebo proteinkinázy 3, obsažených v neutrofilních granulích. Po odstranění příčiny vzniku zánětu je nutné zánětlivou reakci ukončit. Změna syntézy prozánětlivých cytokinů v protizánětlivé látky jako jsou např. lipoxantiny je klíčovým krokem v ukončení zánětu, následně jsou do místa poškození lákány monocyty, poškozená tkáň se remodeluje a hojí (Medzhitov, 2008).

Někdy se patogeny nedaří odstranit. Za této situace jsou leukocyty v místě zánětu nahrazovány makrofágy a T-lymfocyty, které se snaží eliminovat patogeny. Pokud ani jim se nepovede příčinu zánětu odstranit, zánět přechází do chronické fáze. Nemusí se jednat pouze o neeliminované patogeny, příčinou může být i probíhající autoimunitní reakce. Chronický zánět není fyziologickým obranným mechanismem organismu, ale jedná se o patologický stav. V postižené tkáni dochází k neustálým změnám, k její degradaci a obnově, vzniku granulomů a terciální lymfoidní tkáně. Právě chronický zánět může hrát svoji roli ve vzniku a rozvoji kardiovaskulárních chorob a onemocnění podílejících se na rozvoji těchto kardiovaskulárních chorob např. diabetes mellitus 2. typu (Medzhitov, 2008).

1.1. Markery zánětu

Průběh zánětu je nejlépe možné sledovat díky změnám laboratorních hodnot krve. Například změny počtu leukocytů a koncentrace vysokodenzitních lipoproteinů (HDL), poklesem koncentrace některých prvků v séru, aktivovaný komplementový systém nebo

přítomností APP. APP jsou syntetizovány v játrech díky stimulaci některými prozánětlivými cytokiny, zejména interleukinem-1 (IL-1), interleukinem-6 (IL-6) nebo tumor nekrotizujícím faktorem α (TNF- α). APP je možné rozdělit na pozitivní a negativní. V případě negativních APP se jedná o běžně syntetizované proteiny vyskytující se v krvi, např. albumin nebo transferin, jejichž syntéza je utlumena na úkor zvýšené produkci pozitivních APP. Funkce pozitivních APP spočívá hlavně v opsonizaci patogenních agens, aktivaci komplementu a modulaci hostitelské imunitní odpovědi. Za pozitivní APP jsou označovány C-reaktivní protein (CRP), sérový amyloid A, haptoglobin, ceruloplazmin, fibrinogen a složky komplementu (Gruys et al., 2005). Sérový amyloid A působí chemotakticky na leukocyty a fagocytující buňky, ovlivňuje metabolismus cholesterolu v játrech během zánětlivé odpovědi. Zároveň však sérový amyloid A může mít vliv na vzniku aterosklerózy zvýšenou oxidací nízkodenzitních lipoproteinů (LDL). Haptoglobin je, na rozdíl od většiny stimulačních APP, protein s protizánětlivými účinky, brání buňky před účinky ROS a společně s fibrinogenem se podílí na obnově poškozené tkáně (Gabay and Kushner, 1999).

K diagnostice zánětu v lidském organismu se nejčastěji využívá kombinace zjištění koncentrace CRP a sedimentace erytrocytů v plazmě, která je ovlivňována množstvím přítomného fibrinogenu (Gabay and Kushner, 1999).

2. C-reaktivní protein

2.1. C-reaktivní protein obecně

CRP je protein akutní fáze zánětu, který je součástí vrozené imunity organismu (Mortensen et al., 2001). V krvi se CRP běžně vyskytuje v koncentraci desetin $\mu\text{g/ml}$, ale při akutním zánětu mohou jeho hodnoty rychle stoupnout až ke stovkám $\mu\text{g/ml}$ a během 48 hodin dosahují maxima (Clyne et al., 1999).

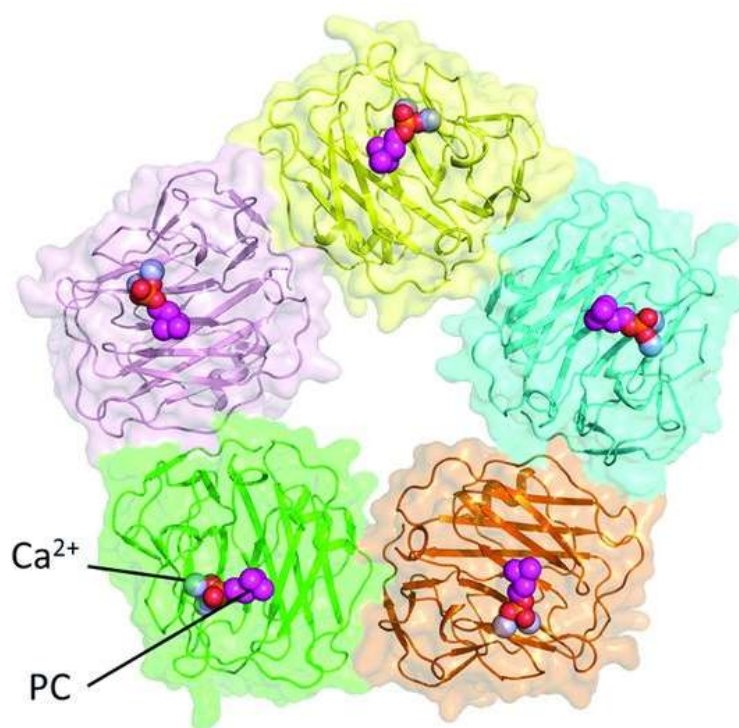
CRP byl objeven již v roce 1930 Williamem Tillem a Thomasem Francesem, kdy byl izolován ze séra pacienta s akutní pneumokokovou infekcí (*Streptococcus pneumoniae*) (Clyne et al., 1999). Následně byly objeveny vysoké hodnoty CRP u pacientů s akutním infarktem myokardu, a tak začala dlouhá cesta analyzující úlohu CRP v kardiovaskulárním systému. Od 90. let 20. století je úloha CRP sledována v souvislosti se zánětlivými procesy, podílejícími se na rozvoji různých onemocnění, včetně těch s přímým i nepřímým vlivem na srdce (např. ateroskleróza, astma, neurodegenerativní onemocnění, diabetes mellitus 2. typu) (Pepys, 2005).

2.2. Struktura CRP

CRP patří k proteinové rodině pentraxinů, které se vyznačují tvorbou specifické pentamerové struktury. Jedná se o pět identických podjednotek uspořádaných symetricky kolem centrálního póru (Gewurz et al., 1995). Neglykosilované protomery jsou vzájemně vázány pomocí nekovalentních vazeb (Pepys and Hirschfield, 2003). Každý z protomerů je složen z 206 aminokyselinových zbytků, které vytváří strukturu složenou ze dvou antiparalelních β -listů a α -helixu (Szalai et al., 1997)

Jednotlivé podjednotky jsou si vzájemně identické, ale jejich protilehlé poloviny identické nejsou. Rozeznáváme proto tzv. Face A a Face B, stranu efektorovou a rozpoznávací (Mortensen et al., 2001). Na efektorové straně je vytvořený žlábek z aminokyselinových zbytků. Důležitou roli zde hraje zbytek kyseliny asparagové Asp112, pomocí kterého je CRP rozpoznáván (Thompson et al., 1999) a dochází k aktivaci klasické cesty komplementu (Mortensen et al., 2001).

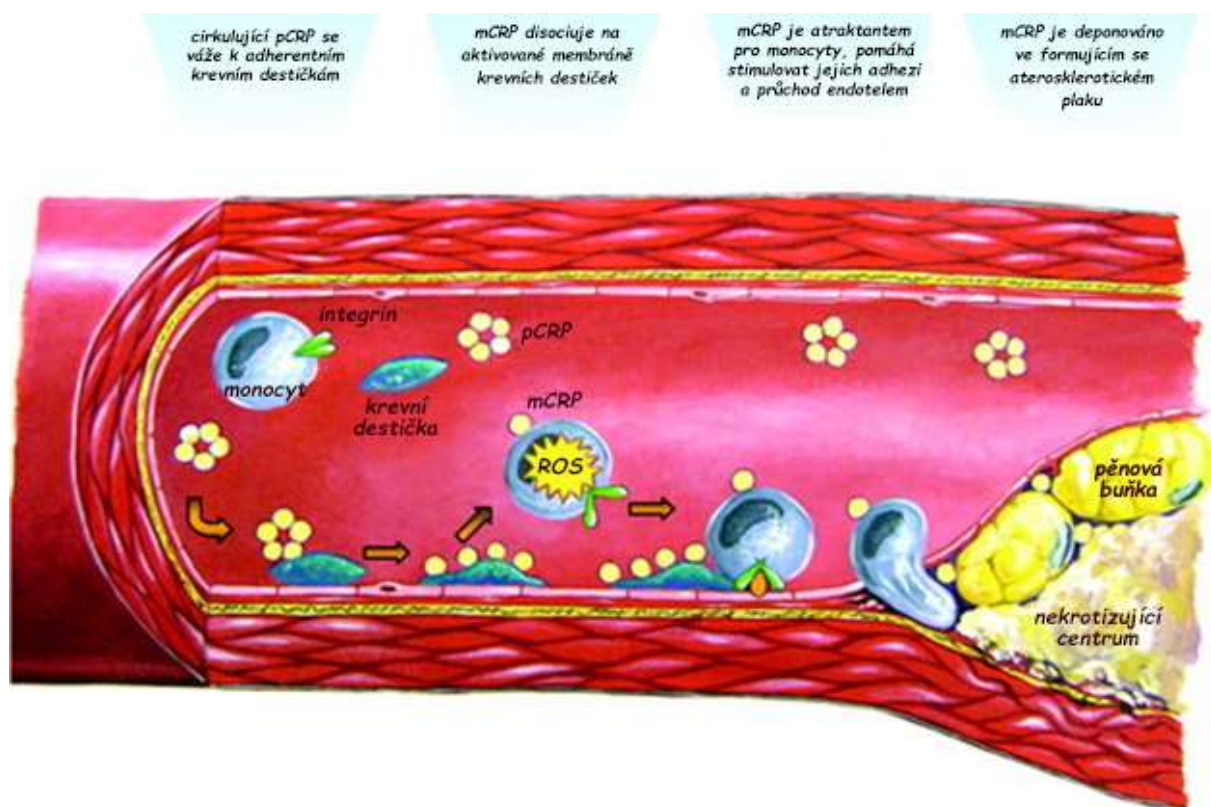
Na protilehlé rozpoznávací straně je vytvořena hydrofobní kapsa se dvěma Ca^{2+} (viz. Obrázek 1) přispívající k vazbě fosfatidylcholinu (Mortensen et al., 2001), fosfolipidu běžně se vyskytujícího v buněčných membránách, plasmatických lipoproteinech a polysacharidových komplexech eukaryot a bakterií (Thompson, 1999).



Obrázek 1 Pentamerická struktura lidského C-reaktivního proteinu; PC – vazebné místo pro fosfatidylcholin (Stancel et al., 2016)

2.3. Konformace CRP

CRP vytváří dvě konformace, pentamerickou formu (pCRP) a monomerickou formu (mCRP), s odlišnými biologickými efekty. Například v cévě při vzniku aterosklerózy dochází k aktivaci krevních destiček a odhalení lysofosfatidylcholinu (LPC) na povrchu (Obrázek 2). V krvi kolující pCRP se váže na LPC a rozpadá se na mCRP. Disociované mCRP zvyšuje adhezi monocytů k fibrinogenu, produkci ROS, přestupu monocytů do intimy a vzniku aterosklerotických plátů (Eisenhardt at al., 2009).



Obrázek 2 V poškozené cévě se krevní destičky aktivují a odhalí LPC na svém povrchu. Krví cirkulující pCRP se váže na LPC a disociuje v mCRP. Vzniklé mCRP stimulují adhezi monocytů a přestup do intimy, produkci ROS, vznik aterosklerotické léze. (upraveno podle Eisenhardt at al., 2009)

2.4. Syntéza CRP

V reakci na stres způsobeným infekcí, zánětem nebo poraněním tkání je CRP sekretováno nejčastěji hepatocyty (Eisenhardt et al., 2009). V některých případech může docházet také k sekreci adipocyty (Schulz and Heusch, 2011), buňkami hladké svaloviny (SMC) a endotelu (Eisenhardt et al., 2009).

2.4.1. Regulace syntézy

Syntéza a sekrece CRP podléhají regulaci cytokiny, nejčastěji IL-6, IL-1, na úrovni transkripce. Genová exprese je vyvolána IL-6 aktivací transkripčních faktorů STAT3, C/EBP a c-Rel. IL-1 se exprese účastní pouze jako enhancer efektu cytokinu IL-6 (Agrawal et al., 2003).

2.5. Podíl CRP na vzniku civilizačních onemocnění

CRP se významným způsobem podílí na vzniku aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob, rozvoji metabolického syndromu, vzniku hypertenze, poškození ledvin a jater. K rozvoji těchto patogenních stavů přispívá oxidační stres a s ním spojená zánětlivá odpověď (Pravenec et al. 2011).

Dosud stále není zřejmé, zda je CRP „pouhým“ biomarkerem zánětu či se aktivně účastní mechanismů vzniku onemocnění spřažených s jeho zvýšenou produkcí (Pravenec et al. 2011), a proto je důležité úloze CRP v těchto dějích rozumět.

3. Srdce

3.1. Anatomie a morfologie srdce

Srdce je dutý rytmicky se smršťující orgán ze srdeční svaloviny (myokardu), se schopností autoregulace. Svalovina se smršťuje nezávisle na nervové soustavě, elektrická aktivita vzniká přímo v srdci v převodním systému. Srdce je složeno ze čtyř částí, pravé a levé předsíně a dvou komor. Jednosměrný tok krve je v srdci zajišťován pomocí chlopní oddělující jednotlivé srdeční oddíly. Mezi síněmi a komorami se nacházejí cípate chlopně, mezi komorami a tepnami brání zpětnému toku krve poloměsíčité chlopně (pulmonální a aortální). Zásobování myokardu okysličenou krví je zajišťováno pomocí větvící se pravé a levé koronární tepny, které odstupují z aorty (Čihák, učebnice; Anatomie 3, 2016).

Myokard je složený z kardiomyocytů, rozvětvených svalových buněk s centrálně umístěným jádrem, kontraktilními aktino-myosinovými myofibrily, organizovanými v sarkomery, a velkým množstvím mitochondrií důležitých k produkci energie v podobě adenosintrifosfátu (ATP). Každá ze sarkomer je obalena plasmatickou membránou, tzv. sarkolemou, a obsahuje vlastní endoplazmatické retikulum, které je klíčové pro kontrakci (Buja, 2013).

3.2. Funkce srdce

Ve stěně pravé síně se nachází sinoatriální uzel, který generuje primární srdeční rytmus, který se dále šíří po síni v podobě akčního potenciálu (AP). V atrioventrikulárním uzlu uloženém ve spodní části, pravé síně, dochází ke zpoždění průběhu AP. Pomocí navazujícího Hissova svazku, nacházejícího se v septu, je vzruch přenesen na pravé a levé Tawarovo raménko, která se dále větví v Purkyňova vlákna. Přes Purkyňova vlákna se vzruch dostává až k pracovnímu myokardu komor, kde dochází k aktivaci svalové kontrakce (Čihák, učebnice Anatomie 2, 2013; Anatomie 3, 2016).

Elektrický signál, který je generován pacemakrovými buňkami je podnětem pro kontrakci kardiomyocytů pracovního myokardu. Ihned po depolarizaci je zahájena kontrakce jednotlivých svalových buněk. Během srdečního cyklu dochází k pravidelnému stahování svaloviny (systola) a její relaxaci (diastola), rozdělené do čtyř fází. V pozdní diastole jsou od předchozí srdeční revoluce otevřeny cípate chlopně mezi síněmi a komorami, ale poloměsíčité chlopně jsou uzavřeny. Síně i komory se tak mohou plnit krví přitékající z těla,

respektive z plic. Komory jsou krví maximálně naplněny při systole síní, kdy začíná další fáze srdečního cyklu, izovolumická kontrakce komor. Uzavírají se cípate chlopně, v komoře roste tlak, na základě kterého se otevírají chlopně poloměsíčité na vyústění velkých cév. Vyšší systolický tlak komor než diastolický tlak v plicích a aortě je důvodem otevření chlopní a rychlého vypuzení krve ze srdce v ejekční fázi srdečního cyklu. Vrchol kontrakce a klesající komorový tlak vedou k uzavírání poloměsíčitých chlopní, jejich uzavřením tlak ještě více poklesne a nastává fáze izovolumické relaxace komor. Ta trvá až do chvíle, kdy je tlak v komorách nižší než v síních, otevírají se cípate chlopně a nastává nová fáze pozdní diastoly komor a jejich plnění (Štejf, učebnice Kardiologie 2007; Ganong, učebnice Přehled lékařské fyziologie, 2005).

4. Ischemická choroba srdeční

Srdce je velmi citlivý orgán k nedostatku kyslíku. Pokud není správně zásobován, dochází k rozvoji ischemické choroby srdeční (ICHS). V roce 2016 v jejím důsledku zemřelo téměř 10 milionů lidí, což ji řadí na první příčku seznamu 10 nejčastějších příčin úmrtí na světě, především pak ve vyspělých státech (WHO, 2018).

ICHS je označením pro skupinu patofyziologických stavů srdce, při kterých dochází k poruchám prokrvení a zásobení myokardu kyslíkem vlivem zužování cév či ucpáním trombem. Buňkám se nedostává kyslíku nutného k tvorbě energie a zároveň nejsou dostatečně odváděny škodlivé metabolity (Dennis et al., 1991).

ICHS je možné rozdělit na akutní a stabilní chronické formy. Za akutní formy, kdy dochází k zúžení cév, se považuje nestabilní angina pectoris, která může vyústit až v úplné uzavření některé z koronárních tepen, tj. k akutnímu infarktu myokardu (AIM). Naopak stabilní angina pectoris, nemá ischemie nebo koronární syndrom se řadí mezi stabilní formy ICHS (Berry, 2017).

4.1. Infarkt myokardu

Za infarkt myokardu (IM) je označován patologický stav, kdy dojde k poškození srdeční tkáně v důsledku dlouhé přetrvávající ischemie. Často je IM provázený klinickými symptomy jako bolest na hrudníku, levostranná bolest ruky, ramene či zad, mohou se objevit příznaky jako dušnost, nauzea nebo zvracení, které trvají více než 20 minut. IM je možné rozdělit podle velikosti postižené oblasti na mikroskopický, malý, střední a velký. Dále je možné IM klasifikovat podle jeho lokalizace v srdci (Antman et al., 2000). K diagnostice IM pomáhají typické změny na elektrokardiogramu a biochemická vyšetření, která se zaměřují na stanovení srdečních tropinů, který se v případě poškození srdečních buněk uvolňuje do krve (Thygesen et al., 2012).

Odumírání buněk se neobjevuje ihned po vzniku srdeční ischemie, ale až se zpožděním (cca 20 minut), buněčná smrt pak nastává do 3 hodin od prvních příznaků. Celý proces až do vyhojení myokardu trvá více jak 6 týdnů (Thygesen et al., 2012).

4.2. Ischemie myokardu

Nejčastější příčinou ischemie myokardu je ucpání koronární tepny trombem (Davies et al., 1976). Krevní sraženina brání zásobení myokardu okysličenou krví a vzniká rozdíl mezi

dodávkou a spotřebou kyslíku srdečním svalem (DeWood et al., 1980). Kvůli omezené dodávce kyslíku se rozvíjejí poruchy metabolismu a s ním spojené iontové homeostázy. To vede k poruchám srdeční kontraktility a srdečního rytmu (arytmiím). Při dlouho trvající ztrátě koronární cirkulace dochází ke vzniku infarktu myokardu (IM) (Reimer and Ideker, 1987).

Čím dříve je obnovena perfúze srdce, tím menší oblast myokardu bude nevratným poškozením, tzv. nekrózou, postižena. Avšak reperfúze může také způsobit další ztrátu srdečních buněk v důsledku působení ROS vznikajících při obnovení koronárního průtoku. Dle délky trvání ischemie se z subendokardiálního IM, zasahujícího pouze určité procento vrstev srdeční stěny, může vyvinout transmurní IM, kdy je postižená srdeční stěna v celé své tloušťce. Platí tedy, že s delším trváním ischemie je zasaženo více vrstev srdeční stěny (Reimer and Ideker, 1987).

4.2.1. Příčina vzniku

Za nejběžnější příčinu ischemie srdce a následného IM je považována ruptura aterosklerotického plátu a vznik trombu. Není to ale jediná možnost, jak k IM může docházet. Vzácně může IM být způsoben například anémií, hypotenzí nebo například intenzivním užíváním kokainu (Boateng et al., 2013).

4.2.2. Buněčné změny v ischemii myokardu

Změny v metabolismu a související porušení iontové homeostázy kardiomyocytů jsou příčinou porušení kontraktility, vzniku arytmií, a pokud nejsou včas normalizovány, vedou k buněčné smrti (Reimer and Ideker, 1987).

4.2.2.1. Změny metabolismu

V mitochondriích kardiomyocytů dochází k syntéze ATP oxidativní fosforylací. V důsledku ischemie se snižuje dostupnost kyslíku, který je zásadní pro oxidativní fosforylací (Buja, 2013). Vysokoenergetický fosfát nutný pro syntézu ATP je uchováván ve sloučenině fosfokreatinu, jehož zásoby jsou rychle po vzniku okluze vyčerpány, což vede k syntéze ATP za využití alternativní cesty, anaerobní glykolýzy (Braasch et al., 1968). Ta je mnohem méně energeticky efektivní, proto je ATP i přes vyšší produkci rychleji spotřebováno a v buňce se hromadí adenosindifosfát (ADP) (Reimer and Ideker, 1987). Přestože ATP syntetizované anaerobní glykolýzou není schopné kompenzovat veškeré metabolické nároky buňky, hraje

svoji roli v ochraně myokardu před vznikem hyperkontraktury alespoň částečným udržováním homeostázy Ca^{2+} (čerpáním Ca^{2+} do sarkoplazmatického retikula) (Owen et al., 1990).

Kvůli okluzi koronární tepny není možné odvádět ze srdce metabolity, které se tak v buňce hromadí. V buňce zůstává laktát, konečný produkt anaerobní glykolýzy (Opie, 1990), protony, vzniklé rozpadem anaerobní glykolýzou syntetizovaného ATP (Gevers, 1977; Dennis et al, 1991). Jejich vlivem dochází k buněčné acidóze, která má vliv na funkci enzymů anaerobní glykolýzy a ta je postupně inhibována. Nahromaděný laktát a protony mají zároveň podíl ve zhoršené kontraktilitě buněk v ischemií postižené oblasti (Opie, 1990).

4.2.2.2. Iontové změny

Změny metabolismu a s nimi spojená porušením iontová dysbalance vedou k poruchám ve vzrušivosti, automacii a délce refrakterní periody, které jsou následně zodpovědné za vznik komorových arytmií (Cascio et al., 1995).

Krátce po vzniku srdeční ischemie dochází k efluxu K^+ iontů z buňky. Kvůli poklesu intracelulárního ATP, které za fyziologických podmínek uzavírá K^+ kanály, dochází k jejich otevření (Noma, 1983). Ztráty buněčného K^+ probíhají ve třech fázích (Cascio et al., 1995). První dvě fáze s rychlým efluxem a plató periodou jsou reverzibilní, proto poškození způsobená ischemií nejsou v případě obnovení perfúze do 20-30 minut fatální. Poslední fáze je provázána pomalým efluxem K^+ iontů a směřováním buňky k ireverzibilnímu poškození (Hill and Gettes, 1980). Extracelulárním hromaděním K^+ se snižuje hodnota klidového membránového potenciálu (KMP), zkracuje se trvání a velikost AP (Kléber, 1983), a tak je zkrácena i refrakterní perioda a zpomaluje se vedení signálu mezi buňkami (Cascio et al., 1995).

Kvůli Na^+/K^+ ATPázové pumpě, která čerpá K^+ extracelulárně se v buňce se hromadí Na^+ , které přispívající ke snižování KMP a růstu intracelulární koncentrace Ca^{2+} z retikula a $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměny. Zvýšená koncentrace Ca^{2+} a protonů redukuje vodivé spoje a brání vedení signálu. Komorové arytmie se objevují se zpožděním v důsledku blokování komunikace mezi buňkami v ischemií postižené oblasti a normálními ischemií nepostiženými kardiomyocyty (Cascio et al., 1995).

4.2.2.3. Poškození a smrt kardiomyocytů

Buňky s porušeným metabolismem a osmotickou dysbalancí jsou předurčeny k programované buněčné smrti (PCD), apoptóze nebo onkóze. Apoptóza nastane při porušení

membránového potenciálu a permeability membrány mitochondrie. Do cytoplazmy proudí Ca^{2+} v nadbytku, to způsobuje tzv. vápníkové přetížení, které má několik důsledků. Zvýšené koncentrace intracelulárního Ca^{2+} vedou k otevření mitochondriálního póru přechodné propustnosti (mPTP) a mitochondriálního apoptózou indukovaného póru (mAC). Otevřením mAC je porušena permeabilita vnější membrány mitochondrie, uvolňuje se cytochrom c a je spuštěn proces apoptózy. Otevřeným mPTP na vnitřní membráně mitochondrie membrána ztrácí membránový potenciál, v jehož důsledku není možné syntetizovat ATP. Onkóza je provázána otokem mitochondrií díky zastavení syntézy ATP a influxu solutů cytoplazmy do matrix (Buja, 2013). Sarkomery vytvářejí silně kontrahovaný pás (Jennings and Ganote, 1974), který je výsledkem protržení sarkolemy kvůli vysoké koncentraci Ca^{2+} . Rupturou sarkolemy je buňka předurčena k buněčné smrti (Jennings and Reimer, 1991).

Autofagie je další možnost, jak se organismus může zbavit poškozených kardiomiocytů. Autofagie, ale nemusí být pouze formou PCD, pokud je správně regulována může mít protektivní účinky a pomáhat kardiomyocytům překonat stres způsobený ischemií (Buja, 2013).

V případě obnovení koronární cirkulace vzniká otok mitochondrií, při kterém v matrix mitochondrií vznikají amorfni granula z fosfátu a vápníku (Jennings and Ganote, 1974) a vytváří se ROS, které mohou porušit sarkolemu (Reimer and Ideker, 1987) a přispět ke vzniku reperfúzního poškození.

4.3. Rizikové faktory vzniku ICHS

Ke vzniku a budoucímu rozvoji srdeční příhody mohou přispívat různé rizikové faktory. Roli může hrát věk, kouření, obezita, sociální status, zvýšené hladiny cholesterolu (Mendall et al., 2000), hypertenze (Wilson et al., 1998), diabetes nebo také výskyt zánětu a s ním spojené vysoké plazmatické hladiny CRP (Liuzzo and Rizzello, 2001).

4.3.1. Ateroskleróza

Rozvoj aterosklerózy je jednou z hlavních příčin vzniku ICHS, která může vést ke vzniku IM nebo ischemické mozkové příhodě (Ross, 1999). Původně se o ateroskleróze uvažovalo jako o onemocnění způsobené pouhým ukládáním tuků v cévním řečišti. S pokračujícím výzkumem mechanismů vzniku aterosklerózy však byla odhalena klíčová úloha zánětu (Libby et al., 2002).

4.3.1.1. Dysfunkce endotelu a iniciace aterosklerózy

Významnou roli ve vzniku aterosklerózy hraje endoteliální dysfunkce (Henning and Chow, 1988). Zdravé EC regulují tlak cév za pomoci produkce vasodilatačních a vasokonstričních látek. Hlavními vasodilatačními látkami jsou NO, bradykynin a eikosanoidy. Udržování správného tonu cévy není jediný účinek NO. Tato látka dále inhibuje proliferaci SMC, zabraňuje přilnutí leukocytů k endotelu a shlukování krevních destiček. Antagonisticky působící vasokonstriční látky, endotelin a angiotensin II (Ang II), které pomáhají vzniku aterosklerózy stimulací proliferace SMC (Drexler, 1998).

Vlivem hypertenze, toxických látek vzniklých kouřením, hypercholesterolémie a hyperglykemie může dojít k poškození endotelu. Narušením EC se proměňuje celá struktura endotelu, která určuje jeho funkci a permeabilitu (Henning and Chow, 1988). K nesprávné permeabilitě může rovněž přispět porušení endoteliálního glykokalyxu, vrstvy složené z proteoglykanů a glykosaminoglykanů, která slouží jako ochrana proti prostupu makromolekul mimo lumen cévy a adhezi krevních buněk k endotelu (Devaraj et al., 2009). Právě díky porušení permeability endotelu pronikají molekuly LDL cholesterolu do oblasti *tunica intima* a iniciují vznik zánětu (Henning and Chow, 1988). Zánět a s ním spojené zvýšené hladiny CRP mají podíl v rozvoji aterosklerózy. Jak bylo prokázáno, CRP stimuluje sekreci adhezivních molekul endoteliálními buňkami. Exprimované adhezivní molekuly vaskulárních buněk (VCAM-1), mezibuněčné adhezivní molekuly (ICAM-1), E-selektin pak zesilují lokální zánět lákáním monocytů a lymfocytů (Pasceri et al., 2000). Přítomný CRP, který se váže na receptor endoteliální syntázy oxidu dusného (eNOS) zapříčiňuje její poškození, což vede ke snížení produkce NO a zvýšené produkci ROS (Singh et al., 2007).

Úloha CRP byla detailněji studována v souvislosti s rozvojem aterosklerotických plátů. CRP opsonizující oxidované LDL částice (OxLDL) jsou rozpoznávány scavengerovými receptory makrofágů. Následně jsou makrofágem pohlceny a přeměňují se v pěnové buňky, které jsou podkladem pro aterosklerotickou lézi (Singh et al., 2008). Vznikající aterosklerotický plak je vytvořený z pěnových buněk, OxLDL, CRP, tkáňového faktoru (TF) a mohou se v něm případně ukládat i T-lymfocyty. Od okolního prostředí cévy je léze oddělena fibrózní čepičkou a tkání z ECM a SMC (Stocker, and Keaney, 2004). CRP způsobuje větší proliferaci SMC zvýšenou syntézou receptoru typu 1 pro Ang II (AT₁R), ale zároveň také způsobuje apoptózu SMC. Je tedy zřejmé, že CRP vlivem na SMC stimuluje počátek aterosklerózy, ale i rozvoj léze (Devaraj et al., 2008).

4.3.1.2. Ruptura plaku a vznik trombu

Fibrinózní čepička brání úniku obsahu aterosklerotického plaku do cévy a do celého organismu. Může ale dojít k situaci, kdy je čepička destabilizována a plak se protrhne. To nastává v důsledku patofyziologických procesů souvisejících se zánětem. Přítomné makrofágy a T buňky vytvářejí látky, které čepičku mohou destabilizovat, důležité jsou zejména proteázy (Hansson, 2005). Zde hraje významnou roli především matrixová metalloproteináza-9 (MMP-9), která se podílí na destabilizaci plaku a jeho remodelaci. CRP zvyšuje syntézu MMP-9 a tím i riziko ruptury léze (Singh et al., 2008). Protržením je odhaleno jádro s trombogenními vlastnostmi právě třeba kvůli přítomnosti TF, který spouští koagulační kaskádu vedoucí ke vzniku trombu (Stocker, and Keaney, 2004). Neustále proudící krev může způsobit vznik ICHS, pokud je trombus zanesen do některé z dalších částí těla, například do srdce kde způsobí AIM uzavřením koronární tepny. ICHS nemusí vzniknout jen kvůli trombu, ale průsvit cévy může být na tolik zmenšený, že není možné, aby krev nadále proudila cévou, a cílový orgán tak nebude zásobován krví (Bentzon et al., 2014).

4.3.2. Hypertenze

Hypertenze je jedním z rizikových faktorů, který může přispívat k rozvoji ISCH. Hypertenzi je možné rozdělit do dvou kategorií, na esenciální a symptomatickou hypertenzi, která je projevem jiného onemocnění. Pro udržení normálního krevního tlaku je nutná rovnováha mezi výdejem srdce a odporem malých arterií, který se při hypertenzi změní oproti nezměněnému srdečnímu výdeji, kontrakcemi SMC vyvolaných přítomným intracelulárním Ca^{2+} . Dlouhodobá (tonická) kontrakce arterioly vyvolává nevratné strukturní změny v podobě ztlustění stěny arterie. V kontrole a regulaci krevního tlaku hrají významnou roli především RAAS a autonomní nervový systém. V ledvinách se syntetizuje renin zpětnovazebně dle intenzity glomerulární filtrace a koncentrace solí. Renin je zodpovědný za syntézu neaktivního angiotensinu I, který je angiotenzin konvertujícím enzymem (ACE) přeměněn ve vasokonstriční Ang II a krevní tlak tak roste (Beevers et al., 2001).

4.3.2.1. Pokusy s hypertenzními modely

Výzkumná skupina *Pravenec et al.* pozorovala na spontánně hypertenzních (SHR) potkanech transgenně exprimující lidský CRP méně vyloučeného cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), druhého posla pro NO, v moči, který ukazuje na menší produkci NO u těchto zvířet. To opět vede k myšlence, že vyšší hladina CRP tlumí produkci NO. Ve

shodě s tímto nálezem byl u SHR transgenních CRP potkanů naměřen signifikantně vyšší krevní tlak. Zdá se, že nižší koncentrace cGMP v moči a vyšší tlak u SHR CRP spolu souvisí a může se na těchto změnách podílet nižší produkce NO cévním endotelem (Pravenec et al., 2011).

Již dříve bylo zjištěno, že NO funguje jako antagonist k Ang II, udržuje vasokonstriční a vasodilatační rovnováhu a významně ovlivňuje angiogenezi. Bez NO není možné, aby EC proliferovaly a formovaly se nové kapiláry. V souvislosti s CRP bylo prokázáno, že CRP destabilizuje mRNA pro eNOS, která by vedla k expresi eNOS proteinu. Mechanismus kompenzující dlouhodobou ischemii může být proto narušen a zvyšuje se tak riziko vzniku ICHS (Verma et al., 2002).

4.4. Hojení myokardu po AIM

Po odeznění akutních příznaků IM je aktivován proces hojení, zahájeným zánětem. Zánět je následovaný proliferací fibroblastů v myofibroblasty. Hojení je ukončeno vznikem jizvy v místě infarktového ložiska. V následujících kapitolách budou tyto procesy blíže popsány.

4.4.1. Fáze zánětu a CRP

První fází následující po AIM je aktivace zánětu, který se podílí na správném formování jizvy (Bonvini et al., 2005) a odstranění nekrotických buněk (Fang et al., 2015). Tento proces však zároveň může negativně ovlivnit proces remodelace srdce (Bonvini et al., 2005).

Nekrotické kardiomyocyty uvolňují řadu tzv. Damage-associated molecular patterns (DAMPs), které aktivují buňky vrozené imunity vazbou na jejich TLR a vedou k rozvoji zánětlivé odpovědi (Frantz et al., 2009). Fagocytující neutrofily proniklé do nekrotické oblasti generují ROS enzymem NADPH oxidázou (Grieve et al., 2004). Vzniklé ROS dále stimulují buňky imunitního systému, aktivují nukleární faktor NF- κ B, který je důležitým transkripčním faktorem pro expresi chemokinů a cytokinů, jakými jsou IL-1, IL-6, TNF- α (Frangogiannis, 2015). Ty se podílejí na lákání dalších buněk imunitního systému do místa zánětu a stimulují humorální imunitní odpověď (Bonvini et al. 2005). Vazbou DAMPs na TLR se indukuje syntéza interferonu- γ (INF- γ) aktivující makrofágy za současné produkce NO, který omezuje zánětlivou odpověď pouze na nekrotickou oblast (Sutton, 2000).

Co se týká exprese CRP, IL-6 je zodpovědný za aktivaci jeho syntézy v játrech (Fang et al., 2015). Asi 12 hodin od AIM je pak aktivován komplement v důsledku vazby CRP na sarkolemu kardiomyocytů. To je důležitým bodem v zánětlivé odpovědi na AIM. Aktivovaný komplement dále akceleruje průběh zánětu v srdci (Lagrand et al., 1997).

Endoteliální buňky (EC) jsou stimulovány DAMPs a ROS k expresi adhezivních molekul a chemokinů, s úlohou ligandů pro receptory leukocytů, neutrofilů a monocytů (Frangogiannis, 2015). Transmigrované monocyty se přeměňují v heterogenní populaci makrofágů (tzv. populace M1 a M2). M1 mají velmi zásadní roli v modifikování zánětu, fagocytují poškozené buňky, neboť sekretují prozánětlivé cytokiny, chemokiny. (Lambert et al. 2008).

Zvýšené hodnoty CRP mohou mít vliv na vzniku opakovaného IM a rozvoj aterosklerózy, jak uvádí *Ridker et al.*, kteří prováděli studii u pacientů po IM, a to nezávisle na hladině LDL a HDL nebo zda pacienti kouřili. Jedné skupině pacientů se zvýšenými zánětlivými markery byl podáván pravastatin (Ridker et al. 1998). Jde o látku působící na snižování cholesterolu inhibicí hydroxymethyl-glutaryl koenzymu A (HMG-CoA), který je zásadní pro syntézu cholesterolu v játrech, a zároveň může ovlivňovat imunitní odpověď inhibicí MHC II (hlavního histokompatibilního komplexu II) u antigen prezentujících buněk při stimulaci INF- γ (PubChem Database). Podávání léčiva vedlo ke snížení rizika opětovného IM téměř na polovinu proti skupině pacientů, kterým bylo podáváno placebo (Ridker et al. 1998). Nejednalo se o účinky pravastatinu na snížení samotné hladiny LDL, ale o jeho protizánětlivé účinky. V důsledku inhibice enzymu HMG-CoA reduktázy došlo k inhibici endosyntézy cholesterolu v makrofázích a jejich aktivace, což vedlo k výraznému snížení hladiny CRP a tedy rizika opakovaného IM (Ridker et al., 1999).

K podobným výsledkům vyššího rizika AIM došla skupina *Kinjo et al.*, která sledovaným pacientům měřila hladiny CRP cca 25 dní od IM. U pacientů s vysokou hladinou CRP docházelo častěji k dalším epizodám IM nebo úmrtí v důsledku komplikací spojených s rozvojem srdečního selhání (HF). Zdá se tedy, že akutní zánětlivá odpověď má klíčovou roli v remodelaci tkáně po IM, ale příliš dlouhý chronický zánět, kdy jsou neustále stimulovány makrofágy k produkci cytokinů stimulující nadměrnou fibrinogenezi vedoucí k nesprávné funkci srdce, je pro organismus škodlivý (Kinjo et al., 2003).

4.4.2. Fáze proliferace

Neutrofily s krátkou viabilitou podléhají apoptóze a vytvářejí tzv. „eat-me“ signály pro makrofágy. Makrofágy fagocytují neutrofily a začínají sekretovat protizánětlivé cytokiny, např. IL-10, inhibující progresi zánětlivé reakce. (Prabhu and Frangogiannis, 2016). M2 makrofágy produkují růstové faktory, které se uplatňují v angiogenezi, tvorbě nových kapilár nutných k zásobení mezenchymálních buněk kyslíkem a živinami. Sekretovaný transformující růstový faktor (TGF- β), stimuluje fibrózu a tvorbu kolagenu. Sekrece TGF- β je podporována syntézou MMP-9, proteáz remodelujících extracelulární matrix (ECM) a stimuluje proliferaci fibroblastů, které jsou ve velkém množství syntetizovány makrofágy M1 (Lambert et al. 2008). Nepoškozené kardiomyocyty vylučují mediátory, které přispívají k inhibici zánětu a rozšiřování nekrotického ložiska, které by později mohlo vést k fatálním komplikacím. K vytvoření jizvy a hojení srdce v oblasti poškozené infarktem je nutná proliferace fibroblastů v myofibroblasty. Proliferace fibroblastů je aktivována TGF- β a dále je regulována pomocí renin-angiotensin-aldosteronovým systémem (RAAS), kdy dochází k syntéze Ang II stimuluje přeměnu a vznik okolní ECM, která předtím byla fagocytózou degradována (Prabhu and Frangogiannis, 2016). Makrofágy exprimují ACE, který lokálně zvyšuje koncentraci Ang II, která je klíčová ve tvorbě fibrózy. Z myofibroblastů se uvolňuje kolagen typu 1 a 3. Uvolňování kolagenu je zprostředkováváno pomocí růstových faktorů, Ang II a NO (Sutton, 2000).

4.4.3. Fáze maturace

Poslední fází hojení myokardu je maturace. Nově vzniklá kolagenní vlákna jsou vzájemně propojována dalšími proteiny z ECM a vzniká konečná pevná jizva. Myofibroblasty procházejí apoptózou, čím se jejich počet v oblasti infarktu snižuje. Prozánětlivá i protizánětlivá buněčná signalizace, která se podílela na přestavbě poškozeného myokardu, je postupně zastavena (Frangogiannis, 2015).

5. Komplikace infarktu myokardu

Prodělaný IM může být následován množstvím různých komplikací. Vzácně se objevuje infarkt pravé komory nebo infarkt síní. Díky používání antitrombotické terapie a kontroly imunitního systému při IM se rapidně snížil počet pacientů, u kterých docházelo k fatálním změnám na úrovni perikardu a vzniku perikarditidy (Burke and Virmani, 2007). Poměrně běžnou komplikací je nástěnná trombóza, která může být příčinou embolie v organismu. Té však lze zabránit pomocí antikoagulační léčby (Asinger et al. 1981).

5.1. Remodelace levé srdeční komory

5.1.1. Expanze infarktu

Za velmi častou komplikaci u pacientů po IM je považována expanze infarktové oblasti (Pirolo et al. 1986). Dochází zde ke ztenčení stěny a komora v oblasti infarktu dilatuje. To může vést až k ruptuře myokardu, protržení srdeční stěny (McKay et al. 1986), která se objevuje v důsledku degradovaného kolagenu a aktivovanými MMP (Sutton et al., 2000). Silný zánět, který je provázený vysokou hladinou CRP (Pfeffer and Braunwald, 1990) může významně napomáhat k rozšiřování infarktu (Anzai, 2018).

Expanzi infarktu je možné u potkanů pozorovat již během 24 hodin od AIM, ale u člověka až během několika dní. Tento časový rozdíl je pravděpodobně způsoben rychlostí, jakou dochází k hojení myokardu, které u potkanů probíhá rychleji než u člověka. Při expanzi infarktu se ztenčuje a rozšiřuje postižený segment srdeční stěny, lokálně se zvětšuje dutina a díky tomu roste objem komory a s tím i velikost dutiny a její tvar (Weisman and Healy, 1987). K zastavení expanze infarktu napomáhá postupující proces hojení s formující fibrózní jizvou, která později zvyšuje odolnost srdeční stěny (McKay et al. 1986).

Při pokusech na potkaních modelech bylo zjištěno, že k expanzi infarktu dochází přestavováním myocytů, tzv. „cell slippage“. U člověka se objevuje stejný mechanismus, kterým se ztenčuje srdeční stěna. Velikost buněk zůstává stále zachována, nedochází k jejich protažení, ale počet myocytů se v důsledku přestavby v místě ztenčení snižuje (Weisman et al., 1988).

Změna proporcí levé komory (LV) má funkční důsledky, především kvůli většímu objemu LV a přidružené hypertrofii infarktem nepostižené oblasti (viz. kapitola 5.2.1.). Je tedy

zřejmé, že změny se netýkají pouze v infarktové oblasti, ale probíhají i ve „zdravém myokardu“ nezasaženým AIM (Weisman and Healy, 1987).

Oblast infarktu ztrácí kontraktilní schopnost a při systole je tak z LV vypuzen menší objem krve, komora podléhá dilataci. Objemy krve, které tak v LV zůstávají po systole a diastole jsou větší a vyvíjejí tlak na jeho stěnu. Zóna infarktu se s probíhajícím stresem vyrovnává ztenčením a dilatací stěny, tedy expanzí infarktu (McKay et al. 1986).

Jelikož se expanze infarktu neobjevuje u všech pacientů po prodělaném AIM, je zřejmé, že existují faktory se negativně podílející na tomto procesu. Věk, pohlaví, rasa nebo stáří infarktu, nehrají roli. Za zřejmě nejdůležitější faktory jsou považovány velikost infarktu a jeho transmuralita (rozsah IM napříč stěnou komory). Vliv může mít i umístění infarktu, u anteriorního či anteriorapikálního IM se expanze objevuje mnohem častěji (Pirolo et al. 1986). V případě včasné reperfúze je rozšiřování omezené či nevzniká vůbec, jelikož se nerozvíjí ani transmuralní IM (Weisman and Healy, 1987).

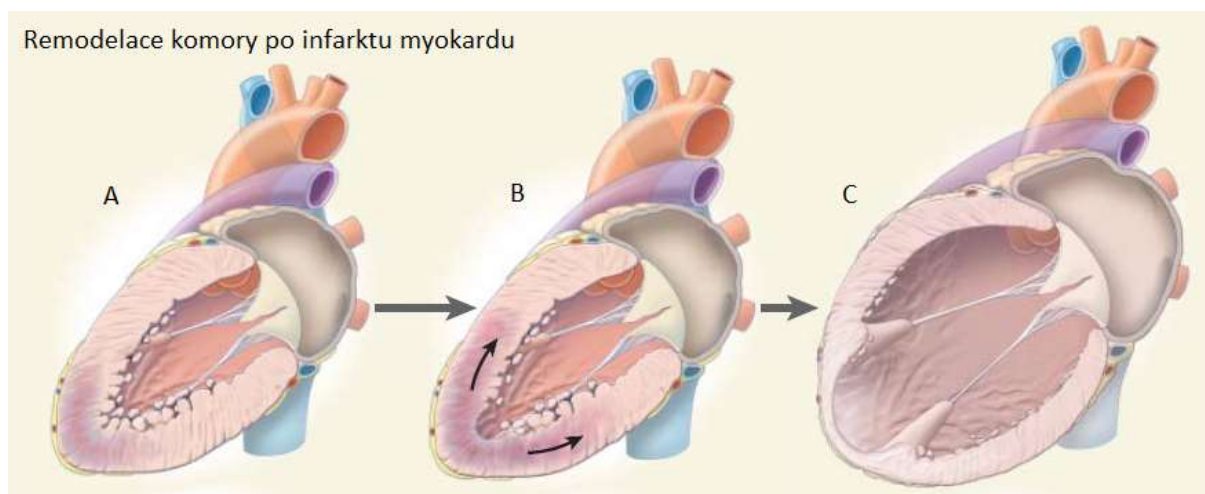
5.1.2. Hypertrofie

Zdravý myokard se brání vyvíjenému tlaku na srdeční stěnu hypertrofií stěny, která může vést k omezené schopnosti kontrakce (McKay et al. 1986). Hypertrofie je adaptačním mechanismem reagujícím na funkční změny po IM. Jedná se o zvětšování buněk zvýšenou syntézou buněčných složek, protože u daného orgánu nemůže docházet ke zvětšení pomocí dělení buněk. V případě srdce tak dochází k nárůstu hmoty myokardu bez změny počtu kardiomyocytů (Štejska, učebnice Kardiologie, 2007; Povýšil et al., učebnice Obecná patologie, 2011). Hypertrofie je zahájena aktivací lokálního RAAS, stimulací TGF- β především sekrecí Ang II. Ang II je uvolňován zprostředkovaně pomocí AT₁R spřaženého s G-proteinem. Dochází k několika stupňové aktivaci tyrosin kinázy, přes aktivaci protein kinázy C a mitogen-aktivované proteinové kinázy (MAPK) (Sutton, 2000).

5.2. Ruptura srdeční stěny

Příliš dilatovaná a ztenčená stěna komory vede většinou k fatální komplikaci, která může provázet IM. Oslabená srdeční stěna může prasknout, což může mít pro pacienty fatální následky. K ruptuře srdeční stěny mají vyšší předpoklady pacienti s hypertenzí a ti, kteří již prodělali první transmuralní IM. Jizvy po již prodělaném IM zpomalují rozšiřování zóny infarktu, protože nemůže infarkt expandovat a to je předpokladem ruptury myokardu (Schuster and Bulkley, 1979).

V souvislosti s CRP, byly zvýšené hodnoty tohoto proteinu pozorovány u pacientů s vyšší mortalitou v důsledku ruptury srdeční stěny. Mortalita a vyšší hladiny CRP v plazmě korelovaly s vyšším věkem pacientů. Zdá se tedy, že CRP by tak bylo možné použít jako marker k prevenci a včasné léčbě předcházející rupturu LV, a to i tehdy pokud by se u jednotlivých pacientů neprojevovaly žádné zřejmé příznaky (Ueda et al, 1996). Konečně, extrémně zvýšené hodnoty CRP mohou předpovídat rupturu stěny, ale mohou také ukazovat na budoucí vznik aneurysma LV, které vzniká s časovým odstupem od AIM. Plasmatická hladina CRP se tak zdá vhodným markerem k odhadování dlouhodobé prognózy (Anzai et al., 1997).



Obrázek 3: Remodelace komory po infarktu myokardu; A) počátek IM; B) expanze infarktem postižené oblasti; C) dilatace komory (upraveno podle Jessup and Brozena, 2003)

5.3. CRP a remodelace LV

CRP ovlivňuje remodelaci srdce v důsledku zesílení zánětu, stimulace fibrózy a hypertrofie srdce.

To prokázaly některé novější studie analyzující úlohu CmrP na animálních modelech. Ve studii *Zhang et al.* byl transgenně upraveným myším exprimujícím lidský CRP (CRPtg) a kontrolám (Wt) dlouhodobě podáván Ang II. U CRPtg byla pozorována snížená schopnost kontraktility LV spojená se změnou struktury srdce v důsledku vysokého krevního tlaku. Hypertenze vyvolaná vysokými Ang II u CRPtg myši stimulovala zvýšenou expresi CRP. Nárůstem exprese CRP u CRPtg myši s hypertenzí došlo k nárůstu srdeční fibrózy a zesílení zánětu v důsledku vyšší syntézy NF- κ B transkripčního faktoru, následovanou rostoucí produkcí prozánětlivých cytokinů (IL-1 β a TNF- β). To vedlo u CRPtg myši k indukci vyšší exprese

AT₁R. Ang II je více vychytáván AT₁R a zesiluje se lokální fibróza srdce. Vyšší hladina CRP může dále vést k většímu uvolňování TGF- β , který u fibroblastů vedl k nárůstu tvorby kolagenu a α -SMA, tj. indukoval rozvoj srdeční fibrózy (Zhang et al., 2010).

O rok později byla publikována jiná studie, kde byla CRPtg myším provedena konstrikce aorty (model tlakového přetížení myokardu). Jako ve studii Zhang et al. (2010) byl pozorován negativní vliv CRP na rozvoj hypertofie LV, fibrózy a aktivaci RAAS. Zrychlená dilatace LV a hypertrofie byly pravděpodobně výsledkem zesílení zánětu a zvýšeným oxidačním stresem, které jsou stimulované přítomným CRP. CRPtg myši vykazovali také více aktivní p38 MAPK a poruchu produkce NO v důsledku zesíleného zánětu a vyšší produkce ROS (Nagai et al. 2011).

5.4. Srdeční selhání

Dilatovaná LV se může u některých pacientů nadále zvětšovat po dobu až několika let. Zvětšení komory překračuje velikost, která je výhodná jako kompenzace funkce po IM a v důsledku toho se komora stává dysfunkční. Snižující schopnost kontrakce srdce se projevuje v neschopnosti LV vypuzovat krev, čímž klesá minutový srdeční objem (Gaudron et al. 1993). Kvůli srdeční nedostatečnosti pokrývat metabolické nároky tkání se objevuje komplex symptomů, které jsou označovány jako HF. HF se často projevuje dušností, kašlem, otoky dolních končetin, únavou nebo ztrátou apetitu. HF je možné rozdělit na levostranné nebo pravostranné, které nejčastěji nastává v důsledku selhání LV (Kemp and Conte, 2012).

Levostranné selhání je možné rozdělit na systolické, kdy je porušena kontrakce a vypuzování krve, a diastolické s abnormální relaxací (Kemp and Conte, 2012). Snižování ejekční frakce vede k vyššímu tlaku v plicních arteriích a může vést ke vzniku plicní hypertenze (Gaudron et al. 1993). Plicní hypertenze způsobená větším tlakem krve, která v LV městná a není vypuzována ven, vede k edému plic a dušnosti (Jessup and Brozena, 2003).

Než se ale projeví symptomy HF, srdce se snaží kompenzačními mechanismy o zvýšení ejekční frakce a udržení minutového srdečního objemu. Nedostatečné plnění arterií krví je stimulem pro sympatický nervový systém, jenž zvyšuje vyplavování katecholaminů. Vyplavované neurohormony a snížený průtok krve ledvinami stimulují RAAS. V ledvinách je syntetizováno více reninu, který je pomocí ACE přeměněn přes meziprodukt angiotensin I na Ang II, který způsobí větší vazokonstrikce. Jedná se o zcela běžný kompenzační mechanismus, který se objevuje i u zdravého člověka při vyšší fyzické aktivitě. Avšak po ukončení fyzické aktivity je vyplavování neurohormonů ukončeno. K tomu ale při HF nedochází. Čím více je

omezované proudění krve organismem, tím více neurohormonů je uvolňováno a vasokonstrikce je potencována. Tento uzavřený kruh vede až k terminálním stádiím HF, protože dojde ke kritickému omezení přívodu krve respektive kyslíku k důležitým orgánům (Kemp and Conte, 2012).

Riziko vzniku HF po prodělaném IM může být zvýšeno v případě, že je v organismu vyšší expese CRP. Mezi lety 2002 a 2004 provedla skupina *Bursi et al.* studii na pacientech po IM. Jejich výsledky přinesly zjištění, že zvýšené hladiny CRP můžou několikanásobně zvýšit riziko rozvoje HF během prvního roku od IM (Bursi et al., 2007). O rok dříve byla publikována studie, která přinesla velmi podobné výsledky o CRP jako prediktoru u pacientů s HF (Suleiman et al., 2006).

6. Závěr

ICHS je nejčastější příčinou úmrtí v západním světě a to, i přestože, jsou na výzkum prevence a léčby tohoto onemocnění vynakládány nemalé finanční prostředky. Dosavadní výzkumu ukázal, že přítomnost přetrvávajícího zánětu v organismu může vést k vyšší pravděpodobnosti výskytu ICHS. Zánět je provázený syntézou proteinů akutní fáze jakým je CRP. Ukázalo se, že zvýšené hladiny CRP je možné použít k predikování rizika vzniku ICHS a zahájit tak včasnou preventivní léčbu. CRP by mohl být nezávislým prediktorem na ostatních rizikových faktorech pro rozvoj ICHS. Další studie zjistily, že přítomný CRP zhoršuje průběh aterosklerózy. Ke zhoršení prognózy při vyšší hladině CRP dochází i v případě hypertenze, dalšího rizikového faktoru ICHS.

Vliv zvýšených krevních hladin CRP byl pozorován po AIM, což negativně ovlivňuje prognózu pacientů s tímto onemocněním. Součástí procesu hojení po AIM je fáze zánětu, kde se přirozeně CRP vyskytuje a jeho přítomnost je tu žádaná pro remodelaci myokardu. Pokud však zánět přetrvává příliš dlouho a plasmatické hladiny CRP jsou dlouhodobě zvýšeny, může docházet ke vzniku komplikací spojených s rozvojem srdečního selhání po IM. Vysoká hladina CRP mnohonásobně zvyšuje riziko ruptury myokardu.

Dosavadní výzkum zabývající se vlivem CRP na srdce poskytuje odpovědi na jeho roli, působení a prognózu v patogenezi ICHS, ale zároveň přináší nové cíle k objasnění. Na podkladě dosavadních poznatků o působení CRP v remodelaci srdce vyvstávají nové otázky týkající se patofyziologického účinku CRP na srdce. Ukazuje se, že CRP by nemusel být pouhým markerem zánětu v organismu, ale mohl by se přímo účastnit v patogenezi kardiovaskulárních chorob. Toto je hypotéza, kterou je potřeba podrobit dalšímu zkoumání. Potlačení zánětu a tedy i syntézy CRP by mohlo být terapeutickým nástrojem v léčbě ICHS.

7. Seznam literatury

Odborné články:

Agrawal, A. Transcription Factor C-Rel Enhances C-Reactive Protein Expression By Facilitating The Binding Of C/EBP β To The Promoter. *Molecular Immunology*. 2003, **40**(6), 373-380. DOI: 10.1016/S0161-5890(03)00148-2

Anzai, T. Inflammatory mechanisms of cardiovascular remodeling. *Circulation Journal*. 2018, **82**(3), 629-635. DOI: 10.1253/Circj.Cj-18-0063

Anzai, T., T. Yoshikawa, H. Shiraki, Y. Asakura, M. Akaishi, H. Mitamura, S. Ogawa. C-Reactive Protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997, **96**(3), 778-784. DOI: 10.1161/01.Cir.96.3.778

Asinger, R.W., F.L. Mikell, J. Elspenger, M. Hodges. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. *New England Journal Of Medicine*. 1981, **305**(6), 297-302. DOI: 10.1056/Nejm198108063050601

Beevers, G., G. Lip, E. O'Bryen. ABC of hypertension: the pathophysiology of hypertension. *Bmj*. 2001, **322**(7291), 912-916. DOI: 10.1136/Bmj.322.7291.912

Bentzon, J.F., F. Otsuka, R. Virmani, E. Falk. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*. 2014, **114**(12), 1852-1866. DOI: 10.1161/Circresaha.114.302721

Boateng, S., T. Sanborn. Acute myocardial infarction. *Disease-A-Month*. 2013, **59**(3), 83-96. DOI: 10.1016/J.Disamonth.2012.12.004

Bonvini, R.F., T. Hendiri, E. Camenzind. Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target?. *European Heart Journal Supplements*. 2005, **7**(1), 127-136. DOI: 10.1093/Eurheartj/Sui077

Braasch, W., S. Gudbjarnason, P.S. Puri, K.G. Ravens, R.J. Bing. Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs. *Circulation Research*. 1968, **23**(3), 429-438. DOI: 10.1161/01.Res.23.3.429

Buja, M.L. The pathobiology of acute coronary syndromes: clinical implications and central role of the mitochondria. *Texas Heart Institute Journal*. 2013, **40**(3), 221-228

Burke, A.P., R. Virmani. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Medical Clinics Of North America*. 2007, **91**(4), 553-572. DOI: 10.1016/J.Mcna.2007.03.005

Bursi, F., S.A. Weston, J.M. Killian, S.E. Gabriel, S.J. Jacobsen, V.L. Roger. C-Reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. *The American Journal Of Medicine*. 2007, **120**(7), 616-622. DOI: 10.1016/J.Amjmed.2006.07.039

Cascio, W.E., T.A. Johnson, L.S. Gettes. Electrophysiologic changes in ischemic ventricular myocardium: influence of ionic, metabolic, and energetic changes. *Journal Of Cardiovascular Electrophysiology*. 1995, **6**(11), 1039-1062. DOI: 10.1111/J.1540-8167.1995.Tb00381.X

Clyne, B., J. S. Olshaker. The C-Reactive protein. *The Journal Of Emergency Medicine*. 1999, **17**(6), 1019-1025. DOI: 10.1016/S0736-4679(99)00135-3

Berry, C. Stable Coronary Syndromes: The case for consolidating the nomenclature of stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2017, **135**(5), 437–439. DOI: 10.1161/Circulationaha.117.0289.

Davies, M.J., N. Woolf, W.B. Robertson. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Heart*. 1976, **1976**(38), 659-664. DOI: 10.1136/Hrt.38.7.659.

Dennis, S. protons in ischemia: where do they come from; where do they go to?. *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*. 1991, **23**(9), 1077-1086. DOI: 10.1016/0022-2828(91)91642-5

Devaraj, S., J.-M. Yun, G. Adamson, J. Galvez, I. Jialal. C-reactive protein impairs the endothelial glycocalyx resulting in endothelial dysfunction. *Cardiovascular Research*. 2009, **84**(3), 479-484. DOI: 10.1093/Cvr/Cvp249

Devaraj, S., U. Singh, I. Jialal. The evolving role of c-reactive protein in atherothrombosis. *Clinical Chemistry*. 2008, **55**(2), 229-238. DOI: 10.1373/Clinchem.2008.108886

Dewood, M.A., J. Spores, R. Notske, L.T. Mouser, R. Burroughs, M.S. Golden, H.T. Lang. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *New England Journal Of Medicine*. 1980, **303**(16), 897-902. DOI: 10.1056/Nejm198010163031601

Drexler, H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *The American Journal Of Cardiology*. 1998, **82**(9), 3s-4s. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00667-5

Eisenhardt, S.U., J. Habersberger, A. Murphy, et al. Dissociation of pentameric to monomeric c-reactive protein on activated platelets localizes inflammation to atherosclerotic plaques. *Circulation Research*. 2009, **105**(2), 128-137. DOI: 10.1161/Circresaha.108.190611

Fang, L., X-L. Moore, A.M. Dart, L-M. Wang. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *Journal Of Geriatric Cardiology*. 2015, **12**(3), 305-312. DOI: 10.11909/J

Frangogiannis, N.G. Pathophysiology of myocardial infarction. *Comprehensive Physiology*. 2015, 2011-01-17, **5**(4), 1841-1845. DOI: 10.1002/Cphy.C150006.

Gabay, C., I. Kushner, Epstein, F., Ed. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal Of Medicine*. 1999, **340**(6), 448-454. DOI: 10.1056/Nejm199902113400607

Gaudron, P., C. Eilles, I. Kugler, G. Ertl. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993, **87**(3), 755-763. DOI: 10.1161/01.Cir.87.3.755

Gevers, W. Generation of protons by metabolic processes in heart cells. *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*. 1977, **9**(11), 867-874. DOI: 10.1016/S0022-2828(77)80008-4

Gewurz, H., X-H. Zhang, T.F. Lint. Structure and function of the pentraxins. current opinion in immunology. 1995, **7**(1), 54-64. DOI: 10.1016/0952-7915(95)80029-8

Grieve, D.J., J.A Byrne, A.C. Cave, A.M. Shah. Role of oxidative stress in cardiac remodelling after myocardial infarction. *Heart, Lung And Circulation*. 2004, **13**(2), 132-138. DOI: 10.1016/J.Hlc.2004.02.008

Gruys, E., M.J.M. Toussaint, T.A. Niewold, S.J. Koopmans. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal Of Zhejiang University SCIENCE*. 2005, **6b**(11), 1045-1056. DOI: 10.1631/Jzus.2005.B1045

Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal Of Medicine*. 2005, **352**(16), 1685-1695. DOI: 10.1056/Nejmra043430

Hennig, B., C.K. Chow. Lipid peroxidation and endothelial cell injury: implications in atherosclerosis. *Free Radical Biology And Medicine*. 1988, **4**(2), 99-106. DOI: 10.1016/0891-5849(88)90070-6

Hill, J.L., L.S. Gettes. Effect of acute coronary artery occlusion on local myocardial extracellular k activity in swine. *Circulation*. 1980, **61**(4), 768-778. DOI: 10.1161/01.Cir.61.4.768

Jennings, R.B., C.E. Ganote. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circulation Research*. 1974, **35**(3), 156-172

Jennings, R.B., K.A. Reimer. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annual Review Of Medicine*. 1991, **42**(1), 225-246. DOI: 10.1146/Annurev.Me.42.020191.001301

Jessup, M., S. Brozena. Heart failure. *New England Journal Of Medicine*. 2003, **348**(20), 2007-2018. DOI: 10.1056/Nejmra021498

Kemp, C.D., J.V. Conte. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012, **21**(5), 365-371. DOI: 10.1016/J.Carpath.2011.11.007

Kinjo, K., H. Sato, Y. Ohnishi, et al. Impact of high-sensitivity c-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *The American Journal Of Cardiology*. 2003, **91**(8), 931-935. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00106-1

Kléber, A.G. Resting membrane potential, extracellular potassium activity, and intracellular sodium activity during acute global ischemia in isolated perfused guinea pig hearts. *Circulation Research*. 1983, **52**(4), 442-450. DOI: 10.1161/01.Res.52.4.442

Lagrand, W.K., H.W.M. Niessen, G-J. Wolbink, L. H. Jaspars, C.A. Visser, F.W.A. Verheugt, Ch.J.L.M. Meijer, C. E. Hack. C-Reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation*. 1997, **95**(1), 97-103. DOI: 10.1161/01.Cir.95.1.97

Lambert, J.M., E.F. Lopez, M.L. Lindsey. Macrophage roles following myocardial infarction. *International Journal Of Cardiology*. 2008, **130**(2), 147-158. DOI: 10.1016/J.Ijcard.2008.04.059

Libby, P., P.M. Ridker, A. Maseri. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002, **105**(9), 1135-1143. DOI: 10.1161/Hc0902.104353

Liuzzo, G., V. Rizzello. C-Reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clinica Chimica Acta*. 2001, **311**(1), 45-48. DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00557-5

Mckay, R.G., M.A. Pfeffer, R.C. Pasternak, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation*. 1986, **74**(4), 693-702. DOI: 10.1161/01.Cir.74.4.693

Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008, **454**(7203), 428-435. DOI: 10.1038/Nature07201

Mendall, M. C-Reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *European Heart Journal*. 2000, **21**(19), 1584-1590. DOI: 10.1053/Euhj.1999.1982

Mortensen, R.F. C-Reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunologic Research*. 2001, **24**(2), 163-176. DOI: 10.1385/Ir:24:2:163

Nagai, T., T. Anzai, H. Kaneko, et al. C-Reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension*. 2011, **57**(2), 208-215. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.110.158915.

Nathan, C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002, **420**(6917), 846-852. DOI: 10.1038/Nature01320

Noma, A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983, **305**(5930), 147-148. DOI: 10.1038/305147a0

Opie, Lionel H. Myocardial ischemia? metabolic pathways and implications of increased glycolysis. *Cardiovascular Drugs And Therapy*. 1990, **4**(4), 777-790. DOI: 10.1007/Bf00051275

Owen, P., S. Dennis, L.H. Opie. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts. *Circulation Research*. 1990, **66**(2), 344-354. DOI: 10.1161/01.Res.66.2.344

Pasceri, V., J.T. Willerson, E.T.H. Yeh. Direct proinflammatory effect of C-Reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000, **102**(18), 2165-2168. DOI: 10.1161/01.Cir.102.18.2165

Pepys, M.B., G.M. Hirschfield. C-Reactive protein: a critical update. *Journal Of Clinical Investigation*. 2003, **111**(12), 1805-1812. DOI: 10.1172/Jci200318921

Pepys, M.B. CRP or not CRP? That is the question. *Arteriosclerosis Thrombosis And Vascular Biology*. 2005, **25**(6), 1091-1094. DOI: 10.1161/01.Atv.0000169644.88847.28

Pfeffer, M.A., E. Braunwald. Ventricular remodeling after myocardial infarction. experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990, **81**(4), 1161-1172. DOI: 10.1161/01.Cir.81.4.1161

Pirollo, J.S., G.M. Hutchins, G.W. Moore. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 1986, **7**(2), 349-354. DOI: 10.1016/S0735-1097(86)80504-6

Prabhu, S.D., N.G. Frangogiannis. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction. *Circulation Research*. 2016, **119**(1), 91-112. DOI: 10.1161/Circresaha.116.303577

Pravenec, M., T. Kajiya, V. Zidek, et al. Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2011, **57**(4), 731-737. Doi: 10.1161/Hypertensionaha.110.164350

Reimer, K.A., R.E. Ideker. Myocardial ischemia and infarction: anatomic and biochemical substrates for ischemic cell death and ventricular arrhythmias. *Human Pathology*. 1987, **18**(5), 462-475. DOI: 10.1016/S0046-8177(87)80031-X

Ridker, P.M., N. Rifai, M.A. Pfeffer, F. Sacks, E. Braunwald. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of c-reactive protein. *Circulation*. 1999, **100**(3), 230-235. DOI: 10.1161/01.Cir.100.3.230

Ridker, P.M., N. Rifai, M.A. Pfeffer, F.M. Sacks, L.A. Moye, S. Goldman, G.C. Flaker, E. Braunwald. Inflammation, Pravastatin, And The risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998, **98**(9), 839-844. DOI: 10.1161/01.Cir.98.9.839

Ross, R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American Heart Journal*. 1999, **138**(5), 419-420. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70266-8

Schulz, R., G. Heusch. C-Reactive protein. *Hypertension*. 2011, **57**(2), 151-153. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.110.165837

Schuster, E.H., B.H. Bulkley. Expansion of transmural myocardial infarction: a pathophysiologic factor in cardiac rupture. *Circulation*. 1979, **60**(7), 1532-1538. DOI: 10.1161/01.Cir.60.7.1532

Singh, U., M. R. Dasu, P. G. Yancey, A. Afify, S. Devaraj, I. Jialal. Human C-Reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in wistar rats. *journal of lipid research*. 2008, **49**(5), 1015-1023. DOI: 10.1194/Jlr.M700535-Jlr200

Singh, U., S. Devaraj, J. Vasquez-Vivar, I. Jialal. C-Reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *Journal Of Molecular And Cellular Cardiology*. 2007, **43**(6), 780-791. DOI: 10.1016/J.Yjmcc.2007.08.015

Stocker, R., J. F. Keaney. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiological Reviews*. 2004, **84**(4), 1381-1478. DOI: 10.1152/Physrev.00047.2003

Suleiman, M., R. Khatib, Y. Agmon, et al. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2006, **47**(5), 962-968. DOI: 10.1016/J.Jacc.2005.10.055

Sutton, M., N. Sharpe. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*. 2000, **101**(25), 2981-2988. DOI: 10.1161/01.Cir.101.25.2981

Szalai, A.J., A. Agrawal, T.J. Greenhough, J.E. Volanakis. C-Reactive protein. *Immunologic Research*. 1997, **16**(2), 127-136. DOI: 10.1007/Bf02786357

Thompson, D., M.B. Pepys, S.P. Wood. The physiological structure of human C-Reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999, **7**(2), 169-177. DOI: 10.1016/S0969-2126(99)80023-9

Thygesen, K., J.S. Alpert, A.S. Jaffe, et al., Kathryn A. Taubert, Pascal Vranckx, Daniel R. Wagner. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012, **33**(20), 2551-2567. DOI: 10.1093/Eurheartj/Ehs184

Ueda, S., U. Ikeda, K. Yamamoto, M. Takahashi, M. Nishinaga, N. Nago, K. Shimada. C-Reactive protein as a predictor of cardiac rupture after acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1996, **131**(5), 857-860. DOI: 10.1016/S0002-8703(96)90164-7

Weisman, H.F, D.E Bush, J.A. Mannisi, M.L. Weisfeldt, B. Healy. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation*. 1988, **78**(1), 186-201. DOI: 10.1161/01.Cir.78.1.186

Weisman, H.F., B. Healy. Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: pathophysiologic concepts. *Progress In Cardiovascular Diseases*. 1987, **30**(2), 73-110. DOI: 10.1016/0033-0620(87)90004-1

Wilson, P.W. F., R.B. D'agostino, D. Levy, A.M. Belanger, H. Silbershatz, W.B. Kannel. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998, **97**(18), 1837-1847. DOI: 10.1161/01.Cir.97.18.1837

Zhang, R., Y.Y. Zhang, X.R. Huang, et al. C-Reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin ii-induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension*. 2010, **55**(4), 953-960. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.109.140608

Knižní zdroje:

Čihák, R. Anatomie 2. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-4788-0.

Čihák, R. Anatomie 3. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.

Ganong, W.F. Přehled lékařské fyziologie. 20. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-726-2311-7.

Povýšil, C., I. Šteiner et al. Obecná patologie. 1. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-773-8.

Štejfa, M. Kardiologie. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-802-4713-854.

Internetové zdroje:

The top 10 causes of death. In: World Health Organisation. Geneva: WHO, 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Pravastatin, CID=54687, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pravastatin> (accessed on Aug. 14, 2019)